

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



RECEIVED	
23 MAR 2004	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 05 984.9

Anmeldetag: 13. Februar 2003

Anmelder/Inhaber: Helm AG, 20097 Hamburg/DE

Bezeichnung: Salze organischer Säuren mit Clopidogrel und
deren Verwendung zur Herstellung pharmazeutischer
Formulierungen

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 2. März 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Brock

REST AVAILABLE COPY

Helm AG
Nordkanalstraße 28
20097 Hamburg

**Salze organischer Säuren mit Clopidogrel und deren Verwendung zur Herstellung
pharmazeutischer Formulierungen**

BEST AVAILABLE COPY

Die vorliegende Erfindung betrifft Salze organischer Säuren mit Clopidogrel, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung pharmazeutischer Formulierungen. Die vorliegende Erfindung umfaßt ferner Wirkstoffpartikel mit Clopidogrel oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon.

Clopidogrel (5-Methyl- α -(4,5,6,7-tetrahydro(2,3-c)thienopyridyl)(2-chlorphenyl)acetat) ist als Wirkstoff aus EP-A-0 099 802 bekannt. Clopidogrel wirkt als Plättchenaggregationshemmer und kann daher beispielsweise zur Prävention thromboembolischer Ereignisse, wie z.B. Schlaganfall oder Myokardinfarkt, eingesetzt werden.

Die EP-A-0 281 459 schlägt vor, in pharmazeutischen Formulierungen anorganische Salze des (S)-(+)-Clopidogrels einzusetzen, insbesondere (S)-(+)-Clopidogrel-Hydrogensulfat.

Das in pharmazeutischen Formulierungen eingesetzte (S)-(+)-Clopidogrel-Hydrogensulfat weist den Nachteil auf, daß zu seiner Herstellung konzentrierte Schwefelsäure benötigt wird und daß entsprechende Produkte wegen des aziden Protons stark sauer reagieren. Diese sauren Eigenschaften beeinflussen die Kompatibilität mit vielen pharmazeutischen

Hilfsstoffen und damit die Stabilität entsprechender Arzneiformen negativ. Es besteht daher ein Bedürfnis nach stabilen, leicht zu reinigenden und leicht mit verschiedenen pharmazeutischen Hilfsstoffen, wie Arzneimittelträgern und -zusatzstoffen, verarbeitbaren Formen von Clopidogrel.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, Clopidogrel in einer Form zur Verfügung zu stellen, die leicht zu reinigen, stabil und auch in industriellem Maßstab leicht zu verarbeiten ist. Außerdem sollen Wechselwirkungen mit üblichen Arzneimittelträgern, -zusatzstoffen und -verarbeitungshilfsstoffen möglichst vermieden werden.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß sich entgegen der Offenbarung der EP-A-0 281 459 Salze organischer Säuren mit Clopidogrel unter bestimmten Bedingungen zur Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen eignen.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Salze organischer Säuren mit Clopidogrel. Hierbei sind Campher-10-Sulfonsäure und Taurocholsäure als organische Säuren ausgeschlossen, da diese beiden Säuren aufgrund ihrer eigenen pharmakologischen Aktivität als Salzbildungspartner mit Clopidogrel unvorteilhaft sind. Beispielsweise ist Taurocholsäure ein Gallenfluß steigerndes Mittel, dessen Verabreichung bei einer Dauertherapie, in der Clopidogrel üblicherweise angewandt wird, nicht akzeptabel ist.

Als Clopidogrel kann erfindungsgemäß ein racemisches Gemisch der beiden Clopidogrel-Isomere eingesetzt werden. Alternativ können die reinen Isomere verwendet werden, wobei das (S)-(+)-Clopidogrel-Isomer bevorzugt ist.

Als organische Säuren zur Herstellung der erfindungsgemäßen kristallinen Salze eignen sich alle organischen Verbindungen mit mindestens einer sauren Gruppe, wie $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-SO}_3\text{H}$ und Phosphorsäuregruppen, die in der Lage sind, mit Clopidogrel ein Salz auszubilden. Zum Beispiel eignen sich mono- und dibasige Carbonsäuren mit Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- und Heteroarylresten sowie organische Sulfonsäuren mit Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- und Heteroarylresten. Hierin können die Alkyl-, Aryl-, Aralkyl- und Heteroarylreste Heteroatome wie z.B. Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff und Phosphor umfassen sowie mit verschiedensten Substituenten substituiert sein. Außerdem können die Alkyl- und Aralkylreste geradkettig, verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein. Zu den organischen Säuren gehören auch die Aminosäuren, insbesondere die natürlich auftretenden Aminosäuren. Ferner eignen sich polyfunktionelle Säuren, wie z.B. Weinsäure, Milchsäure, Ascorbinsäure und Citronensäure, sowie polymere organische Säuren, wie z.B. Alginsäuren und Polyacrylsäuren.

Vorzugsweise sollten die organischen Säuren pharmazeutisch verträglich sein und mit Clopidogrel ein pharmazeutisch verträgliches Salz bilden. Beispielsweise eignen sich Essigsäure, Benzoesäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Citronensäure, Weinsäure, Gentisinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und Laurylsulfonsäure. Erfindungsgemäß bevorzugte organische Säuren sind Weinsäure, Maleinsäure, Milchsäure und Alginsäure sowie Sulfonsäuren, wie Benzolsulfonsäure und Methansulfonsäure.

Erfindungsgemäß wurde überraschend gefunden, daß es entgegen der Lehre der EP-A-0 281 459 möglich ist, auch Salze anderer organischer Säuren als Taurocholsäure mit Clopidogrel in pharmazeutischen Formulierungen und insbesondere in oral zu verabreichenden pharmazeutischen Formulierungen einzuarbeiten. Die Erfindung umfaßt somit auch die Verwendung eines Salzes einer organischen Säure mit Clopidogrel zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung sowie pharmazeutische Formulierungen, die ein solches Salz enthalten.

In einer vorteilhaften Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das erfindungsgemäße Salz kristallin. In dieser Form läßt sich das Salz leichter reinigen als in den in der EP-A-0 281 459 offenbarten amorphen Formen. Außerdem läßt sich das kristalline Salz leichter zu pharmazeutischen Formulierungen weiterverarbeiten.

Erfindungsgemäß wurde ferner gefunden, daß sich die gewünschten und insbesondere kristallinen Salze einer organischen Säure mit Clopidogrel einfach und in einer für die Weiterverarbeitung zu einer pharmazeutischen Formulierung günstigen Form durch Fällen des Salzes aus einer Lösung von Clopidogrel herstellen lassen, wenn das Lösungsmittel ein im wesentlichen wasserfreies organisches Lösungsmittel ist, vorzugsweise ein wasserfreies Lösungsmittel. Unter im wesentlichen wasserfreien organischen Lösungsmitteln werden vorliegend solche Lösungsmittel verstanden, die vorzugsweise einen Maximalgehalt Wasser von 4 Vol.-%, bevorzugter 3 Vol.-%, 2 Vol.-%, 1 Vol.-%, 0,5 Vol.-%, 0,1 Vol.-%, 0,01 Vol.-% und am bevorzugtesten 0,001 Vol.-% aufweisen. Der für eine gute Fällung des gewünschten Clopidogrel-Salzes tolerierbare maximale Wassergehalt hängt auch von dem gewählten Lösungsmittel ab und kann vom Fachmann leicht bestimmt werden. Vorzugsweise werden absolute organische Lösungsmittel eingesetzt, wobei die Absolutierung beispielsweise nach den in Organikum, 16te Auflage, VEB Deutscher Verlage der Wissenschaften, Berlin 1986 im einzelnen beschriebenen Methoden erfolgen kann.

Geeignete organische Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole, Ketone, Ether, aromatische Kohlenwasserstoffe, acyclische und cyclische gesättigte Kohlenwasserstoffe, halogenierte Kohlenwasserstoffe, organische Sulfoxide und Alkylamidderivate. Als Alkohole eignen sich Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, iso-Butanol und tert-Butanol. Als Ketone eignen sich Verbindungen der Formel $\text{Methyl-CO-C}_{1-4}\text{-Alkyl}$, wobei der $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ rest geradkettig oder verzweigt sein kann, beispielsweise Aceton. Als aromatische Kohlenwasserstoffe eignen sich Benzol, Toluol und Xylol. Als acyclische und cyclische Kohlenwasserstoffe eignen sich geradkettige oder verzweigte $\text{C}_4\text{-C}_7\text{-Alkane}$ sowie Cyclohexan. Als halogenierte Kohlenwasserstoffe eignen sich chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenechlorid, Chloroform und Dichlormethan. Als organisches Sulfoxid kann Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt werden. Als Alkylamidderivat eignet sich Dimethylformamid. Als Ether eignen sich Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Anisol und tert-Butyl-Methylether. Es können auch Gemische von zwei oder mehr verschiedenen Lösungsmitteln eingesetzt werden.

Beispielsweise kann die Clopidogrel-Base in einem Ether-haltigen, absoluten Lösungsmittel gelöst und das gewünschte Salz durch Zutropfen einer Lösung der organischen Säure ausgefällt werden. Die Lösung der organischen Säure kann in demselben oder einem anderen Lösungsmittel als die Clopidogrel-Base vorliegen.

Vorteilhafterweise wird die Fällung unterhalb von Raumtemperatur, vorzugsweise unterhalb 15°C und besonders bevorzugt unterhalb von 5°C durchgeführt. Beispielsweise kann die Fällung bei circa $0\text{-}3^{\circ}\text{C}$ unter Kühlung in einem Eisbad durchgeführt werden. Tiefere Temperaturen beispielsweise bis -20°C sind ebenfalls möglich.

In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die beiden Lösungen, die zum einen die Clopidogrel-Base und zum anderen die organische Säure enthalten, langsam zueinander gegeben. Eine langsame Zugabe begünstigt die Ausfällung des Clopidogrel-Salzes in einer gewünschten, vorteilhaften Form für die spätere weitere Verarbeitung zu pharmazeutischen Präparaten. Es wurde gefunden, daß das Clopidogrel-Salz in einer besonders vorteilhaften Form erhalten wird, wenn die Zugabe der einen Lösung zu der anderen, beispielsweise der Säurelösung zu der Clopidogrel-Base-Lösung, über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten, vorzugsweise mindestens 25 Minuten und besonders bevorzugt circa 30 Minuten, erfolgt, wobei in diesem Zeitraum moläquivalente Mengen Clopidogrel-Base und organische Säure zur Reaktion gebracht werden.

Nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren lassen sich Salze organischer Säuren mit Clopidogrel in guter Ausbeute und Reinheit erhalten, so daß sich diese Salze, insbesondere wenn sie in kristalliner Form vorliegen, besonders zur Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen eignen. Trotzdem kann es vorkommen, daß je nach gewählter organischer Säure Salze erhalten werden, die sich beispielsweise aufgrund ihres geringen Schmelzpunkts nur schwierig in technischem Maßstab weiterverarbeiten lassen. So kann es z.B. zu Problemen bei der genauen Dosierung sowie einer gleichmäßigen Vermischung mit pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffen kommen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, insbesondere ein Salz organischer Säuren, in einer einfach weiterverarbeitbaren Form zur Verfügung zu stellen. Dies wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß das Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon auf ein Trägermedium adsorbiert wird. Hierdurch werden Wirkstoffpartikel erhalten, die sich beispielsweise unabhängig von dem Schmelzpunkt des darauf adsorbierten Salzes leicht schütten und dosieren lassen.

Als Trägermedium eignet sich jeder physiologisch und pharmazeutisch akzeptable, vorzugsweise partikuläre Feststoff, der in der Lage ist, Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zu adsorbieren. Vorzugsweise ist der Feststoff ein rieselfähiges Pulver, das leicht zu oralen pharmazeutischen Formulierungen weiterverarbeitet werden kann.

Physiologisch und pharmazeutisch akzeptable Trägermedien/Adsorbentien sind beispielsweise:

1. Natürliche oder aufbereitete Adsorbermaterialien aus der Gruppe der Tonerden (Tonmaterialien) und sonstiger Erden und Mineralien, z.B. Attapulgit, Aluminium-Magnesium-Silikate (Carrisorb[®], Gelsorb[®]), Magnesium-Aluminium-Silikate (Pharmasorb[®], Veegum[®]), Magnesiumsilikate (Talkum), Calciumsilikate, Bentonite, Kaolin, Magnesium-Trisilikate, Montmorillonite, Porzellanerden (Bolos), Sepiolite (Meerschaum)
2. Kieselgele, Kieselgur, Kieselsäuren
3. Kolloidale (hochdisperse) Kieselsäuren (hydrophobe oder hydrophile Aerosile[®], Cab-O-Sile[®])

4. Cellulosen, modifizierte Cellulosen, fein- und mikrokristalline Cellulosen sowie Cellulosederivate, Celluloseacetat, Cellulosefettsäureester, Cellulosenitrate, Celluloseether (Carboxymethylcellulosen, Ethylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen, Methylcellulosen, Methylethylcellulosen, Methylhydroxypropylcellulosen)
5. Zucker und Zuckerderivate (Mono- und Polysaccharide), Lactosen, Dextrane, Dextrose, Cyclodextrine
6. Native Mais-, Reis-, Tapioka-, Weizen-, Kartoffelstärken und deren Derivate, Dextrine, prägelatinisierte, ganz oder teilweise hydrolysierte Stärken
7. Feste Polyole, insbesondere Mannit oder Sorbit
8. Polyacrylate, Acrylsäurepolymerisate bzw. Copolymerisate
9. Phosphate, Sulphate, Carbonate, Gluconate, Oxide von Alkali- und Erdalkalimetallen sowie physiologisch akzeptablen Schwer- und Übergangsmetallen
10. Guar-Mehl, Guar-Gummi
11. Johannisbrotmehl (Carob-Mehl, Carob-Gummi)
12. Alginsäure, Alginate und Algenmehl
13. Tragant
14. Carbo vegetabilis (Kohle)
15. Pektine und Amylopektine
16. N-Vinylpyrrolidon-Polymere, wie z.B. Povidon oder Crospovidon.

Die Trägermedien können einzeln oder in Mischung aus zwei oder mehr Trägermedien eingesetzt werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen Wirkstoffpartikel neben dem Trägermedium übliche pharmazeutische Hilfsstoffe beispielsweise zur Herstellung von

Direkttablettiermischungen bzw. zur Herstellung von Granulaten zur Weiterverarbeitung zu Arzneimitteln umfassen. Alternativ können die erfindungsgemäßen Wirkstoffpartikel nach ihrer Herstellung mit entsprechenden Hilfsstoffen vermischt und dann zu pharmazeutischen Formulierungen weiterverarbeitet werden.

Zur Desorptionssteuerung können geeignete Netzmittel eingesetzt werden. Zur Stabilitätsverbesserung können beispielsweise Antioxidantien, wie z.B. Ascorbinsäure und deren Salze, zugefügt werden. Weitere geeignete Hilfsmittel sind Emulgatoren, Lösungsmittel und Lösungsvermittler.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffpartikel können beispielsweise aus einem Lösungsmittel gewonnen werden, in dem das Trägermedium unlöslich und das Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon löslich ist. Hierzu kann das Trägermedium in dem Lösungsmittel suspendiert werden. Vor oder nach dem Suspendierungsschritt kann das Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in dem Lösungsmittel gelöst werden. Der Wirkstoff kann dabei entweder direkt oder als Lösung in demselben oder einem anderen Lösungsmittel zugegeben werden. Anschließend werden die Wirkstoffpartikel, die das Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon auf dem Trägermedium adsorbiert umfassen, aus dem Lösungsmittel beispielsweise durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Als Lösungsmittel eignen sich alle üblichen Lösungsmittel, in denen das gewählte Trägermedium nicht löslich und das Clopidogrel oder sein Salz löslich ist. Beispielsweise können Aceton, Dichlormethan oder Ether verwendet werden. Als Ether eignen sich beispielsweise die vorstehend für die Herstellung des Salzes einer organischen Säure des Clopidogrels beschriebenen Ether. Vorzugsweise ist das verwendete Lösungsmittel im wesentlichen wasserfrei gemäß der vorstehenden Definition für die Lösungsmittel zur Fällung der Salze organischer Säuren mit Clopidogrel.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von Wirkstoffpartikeln führt man die letzte Stufe der Synthese von Clopidogrel oder seiner Salze in Gegenwart des Trägermediums durch. Dadurch können die gewünschten Wirkstoffpartikel ohne einen isolierenden Zwischenschritt hergestellt werden. Ferner können beispielsweise Clopidogrel und eine organische Säure mit der Suspension des Trägermediums vermischt werden. Dabei können das Clopidogrel und die organische Säure jeweils getrennt in einem Lösungsmittel aufgelöst und gleichzeitig oder nacheinander zu der Suspension zugegeben werden. Alternativ können das Clopidogrel und die

organische Säure in reiner Form zu der Suspension zugegeben werden. Einzelne Bestandteile können auch separat vorgemischt und dann gemeinsam zu der Suspension zugegeben werden.

Das Gewichtsverhältnis von Trägermedium zu darauf adsorbiertem Clopidogrel oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon ist für die vorliegende Erfindung nicht besonders wesentlich und kann vom Fachmann in Abhängigkeit von dem gewünschten Verwendungszweck frei gewählt werden. Bei einer Weiterverarbeitung zu oralen, pharmazeutischen Formulierungen sollte jedoch beachtet werden, daß genügend Clopidogrel auf dem Trägermedium adsorbiert ist, damit die gewünschte Dosierung in der Einheitsdosisform erreicht wird. Beispielsweise kann das Gewichtsverhältnis von Trägermedium zu darauf adsorbiertem Clopidogrel oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, bezogen auf die freie Clopidogrel-Base, im Bereich von 1:1 bis 1:6 liegen.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne sie auf diese einzuschränken.

Beispiel 1

Darstellung von (S)-(+)-Clopidogrel-Methansulfonat

Zu einer Lösung von 19,3 g (S)-(+)-Clopidogrel in 300 ml wasserfreiem Diethylether wird bei 3°C langsam (ca. 30 min) eine Lösung von 6,1 g Methansulfonsäure in 100 ml kaltem, wasserfreiem Diethylether getropft. Nach vollständiger Zugabe der Säurelösung wird das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreiem Diethylether gewaschen und im Exsiccator getrocknet.

Es werden 14,1 g weißes, kristallines (S)-(+)-Clopidogrel-Methansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 115°C erhalten, was einer Ausbeute von 56,3% entspricht.

Beispiel 2

Darstellung von (S)-(+)-Clopidogrel-Benzolsulfonat

Zu einer Lösung von 19,3 g (S)-(+)-Clopidogrel in 300 ml wasserfreiem Diethylether wird bei 3°C langsam (ca. 30 min) unter starkem Rühren eine Lösung von 10,1 g Benzolsulfonsäure in 100 ml kaltem, wasserfreiem Diethylether getropft. Nach vollständiger Zugabe der

Säurelösung wird das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreien Diethylether gewaschen und im Exsiccator getrocknet.

Es werden 19,8 g weißes, kristallines (S)-(+)-Clopidogrel-Benzolsulfonat mit einem Schmelzpunkt von 113°C erhalten, was einer Ausbeute von 69% entspricht. Das Produkt ist auch bei längerem Aufbewahren (10 Tage) in normaler Raumluft farb- und strukturstabil.

Beispiel 3

Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel-Mesylat an Kieselgel/Mannit als Trägermaterial

19,5 g (S)-(+)-Clopidogrel und 5,85 g Methansulfonsäure werden analog zum Beispiel 1 zur Reaktion gebracht. Anschließend wird eine vorbereitete Aufschlämmung von 1,95 g Kieselsäure und 19,5 g Mannit in kaltem, wasserfreien Diethylether langsam zugegeben. Der nach Beendigung der Zugabe entstandene Kristallbrei wird abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreien Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

Man erhält 30 g eines rieselfähigen, weißen Pulvers.

Beispiel 4

Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel-Mesylat an Mannit als Trägermaterial

19,5 g (S)-(+)-Clopidogrel und 5,85 g Methansulfonsäure werden analog zum Beispiel 1 zur Reaktion gebracht. Anschließend wird eine vorbereitete Aufschlämmung von 19,5 g Mannit in kaltem, wasserfreien Diethylether langsam zugegeben. Der nach Beendigung der Zugabe entstandene Kristallbrei wird abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreien Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

Man erhält 29,7 g eines rieselfähigen, weißen Pulvers.

Beispiel 5

Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel-Besylat an Calciumgluconat als Trägermaterial

19,7 g (S)-(+)-Clopidogrel und 11 g Benzolsulfonsäure werden analog zum Beispiel 2 zur Reaktion gebracht. Anschließend wird eine vorbereitete Aufschlämmung von 28 g

Calciumgluconat in kaltem, wasserfreien Diethylether langsam zugegeben. Der nach Beendigung der Zugabe entstandene Kristallbrei wird abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreien Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

Man erhält ein weißes, rieselfähiges Pulver.

Beispiel 6

Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel an Kieselgel/Maisstärke als Trägermaterial

Zu einer Suspension von 2 g Aerosil 200 in CH_2Cl_2 wird eine Lösung von 5 g (S)-(+)-Clopidogrel in wasserfreiem Dichlormethan langsam zugetropft. Nach 1 h wird eine Suspension von 4 g gelatinisierter Maisstärke in wasserfreiem Dichlormethan unter Rühren zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Lösungsmittel abgezogen, wobei ein rein weißer Feststoff erhalten wird, der anschließend 12 h im Vakuum getrocknet wird.

Man erhält ein rein weißes, rieselfähiges Pulver mit einer Wirkstoffbeladung von 45,5%.

Die Wiederholung des Versuchs unter Verwendung von 8 g gelatinisierter Maisstärke ergibt ein rieselfähiges Pulver mit einer Wirkstoffbeladung von 33,3%.

Beispiel 7

Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel an Kieselgel als Trägermaterial

Zu einer Suspension von Kieselgel 60 (Kerngröße 63 - 200 μm) in wasserfreiem Aceton wird langsam eine Lösung von (S)-(+)-Clopidogrel in wasserfreiem Aceton gegeben, wobei die Mengenverhältnisse so gewählt wurden, daß ein Kieselgelpräparat mit einer Wirkstoffbeladung von 42% entsteht. Nach kurzem Rühren wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das erhaltene weiße, rieselfähige Pulver im Vakuum getrocknet.

Ein analoges Präparat läßt sich mit einer Wirkstoffbeladung von 27% herstellen. Hierbei wird ebenfalls ein weißes, rieselfähiges Pulver erhalten.

Beispiel 8**Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel-Besylat an Kieselgel/Mannit als Trägermaterial**

Bei einer Temperatur von 2° - 3°C werden 20 g (S)-(+)-Clopidogrel und 11 g Benzolsulfonsäure in 200 ml wasserfreiem Diethylether zur Reaktion gebracht. Anschließend wird eine Aufschlämmung von 2 g Kieselsäure und 20 g Mannit in 100 ml wasserfreiem Diethylether langsam zugegeben. Der entstandene Kristallbrei wird in der Kälte abgenutscht, mit eiskaltem, wasserfreien Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

Man erhält 39 g eines weißen, rieselfähigen Pulvers.

Beispiel 9**Adsorbat von (S)-(+)-Clopidogrel-Maleat auf mikrokristalliner Cellulose/prägelatinisierter Stärke als Trägermaterial**

15 g prägelatinisierte Stärke und 15 g mikrokristalline Cellulose werden in 200 ml wasserfreiem Aceton suspendiert und auf 3°C abgekühlt. Anschließend werden bei dieser Temperatur 22 g (S)-(+)-Clopidogrel und 6,1 g Maleinsäure, beide gelöst in wasserfreiem Aceton, langsam zur Suspension gegeben. Man läßt einige Zeit nachrühren und zieht dann das Lösungsmittel ab.

Man erhält ein weißliches Pulver mit einer Wirkstoffbeladung von 50% in fast quantitativer Ausbeute.

Helm AG

Patentansprüche:

1. Kristallines Salz einer organischen Säure mit Clopidogrel, mit der Maßgabe, daß die organische Säure nicht Campher-10-sulfonsäure oder Taurocholsäure ist.
2. Salz einer organischen Säure mit Clopidogrel, herstellbar durch Fällern des Salzes aus einer Lösung von Clopidogrel, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein organisches, im wesentlichen wasserfreies Lösungsmittel ist.
3. Salz nach Anspruch 2, das kristallin ist.
4. Verfahren zur Herstellung eines Salzes einer organischen Säure mit Clopidogrel durch Fällern des Salzes aus einer Lösung von Clopidogrel, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein organisches, im wesentlichen wasserfreies Lösungsmittel ist.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein absolutes organisches Lösungsmittel ist.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein Ether ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4-6, dadurch gekennzeichnet, daß die Fällung bei einer Temperatur unterhalb 15°C, vorzugsweise unterhalb 5°C, durchgeführt wird.
8. Verwendung eines Salzes einer organischen Säure mit Clopidogrel zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung, mit der Maßgabe, daß die organische Säure nicht Taurocholsäure ist.
9. Pharmazeutische Formulierung, umfassend das Salz einer organischen Säure mit Clopidogrel, mit der Maßgabe, daß die organische Säure nicht Taurocholsäure ist.
10. Wirkstoffpartikel, umfassend ein festes Trägermedium und darauf adsorbiertes Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

11. Verwendung von Wirkstoffpartikeln nach Anspruch 10 zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung.
12. Pharmazeutische Formulierung, umfassend Wirkstoffpartikel nach Anspruch 10.
13. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpartikeln wie in Anspruch 10 definiert, umfassend das Gewinnen der Wirkstoffpartikel aus einem Lösungsmittel, in dem das Trägermedium unlöslich und das Clopidogrel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon löslich ist.
14. Verfahren nach Anspruch 13, umfassend das Suspendieren des Trägermediums in dem Lösungsmittel, das Lösen des Clopidogrels oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon in dem Lösungsmittel und das Gewinnen der Wirkstoffpartikel.
15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, wobei die Wirkstoffpartikel durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13-15, wobei Clopidogrel und eine organische Säure mit der Suspension des Trägermediums vermischt werden.
17. Verfahren nach Anspruch 13, wobei die letzte Stufe der Synthese von Clopidogrel oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon in Gegenwart des Trägermediums durchgeführt wird.

Helm AG

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Salze organischer Säuren mit Clopidogrel sowie pharmazeutische Formulierungen, die das Salz einer organischen Säure von Clopidogrel umfassen.